

University of Groningen

Diagnostische ammoniakproeven; Diagnostiek van portale kollaterale cirkulatie aan het ziekbed.

Gips, Christiaan Hendrik

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1968

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Gips, C. H. (1968). *Diagnostische ammoniakproeven; Diagnostiek van portale kollaterale cirkulatie aan het ziekbed*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

In *hoofdstuk 1* worden enkele aspecten van het ammoniakmetabolisme belicht.

Ammoniak wordt vrijgemaakt in nierweefsel en in spierweefsel (tijdens inspanning) door deamineringsreacties, in de mondspeekselklieren door urease-aktiviteit en in het maag-darmkanaal door urease-aktiviteit en door deaminatie van aminozuren.

Ammoniak wordt uit de bloedbaan verwijderd in de lever (in grote mate via de ornithinecyclus), door de nieren (urine) en naar het maag- en darmkanaal. Bij verhoogde arteriele bloedconcentratie wordt het bovendien verwijderd uit de bloedbaan in spier- en hersenweefsel en ontstaat in de nieren een positief arterio-veneus verschil in ammoniakgehalte.

De rol van pH en het $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ systeem voor het transport van ammoniak door de celmembranen wordt belicht.

Het toenemen van het ammoniakgehalte na bloedafneming is het gevolg van deaminatiereacties. Deze ammoniakproduktie kan worden geremd door heparine, dat adenylzuurdeaminase tegenwerkt. Dit gegeven is van belang bij de keuze van het ontstollingsmiddel voor bloed, waarin het ammoniakgehalte bepaald moet worden.

Hoofdstuk 2 begint met een beschrijving van verschillende ammoniakbepalingsmethoden. De klinische bruikbaarheid van een bloedammoniakbepalingsmethode wordt sterk beïnvloed door twee factoren: de bepaling moet op elk tijdstip van de dag kunnen worden uitgevoerd en de mogelijkheid van reproductie van de bepaling moet aanwezig zijn.

In het tweede gedeelte worden onze ervaringen met de tca-direkt-methode meegedeeld. Bij deze methode wordt het bloed- (plasma-)eiwit neergeslagen met trichloorazijnzuur; op de bovenstaande vloeistof wordt de indofenolreactie uitgevoerd. De bepaling vereist geen speciale apparatuur. Bij houdbaarheidsproeven bleek het ammoniakgehalte van heparinebloed, bewaard bij 20 °C, de eerste 120 minuten niet buiten het normaalgebied te komen. Tca-‘filtraat’ is, diepgevroren, minstens 14 dagen houdbaar voor ammoniakbepaling.

In *hoofdstuk 3* worden eerst de verschillende arteriele ammoniakproeven besproken. De orale arteriele en de, in afdeling D beschreven, rektale arteriele proef dienen voor het vaststellen van kollaterale cirkulatie van portale- naar grote vaatstelsel (in het vervolg genoemd: kollaterale cirkulatie), met de intraveneuze proef zou een ‘ammoniakklaring’ kunnen worden berekend, terwijl de glukose-ammoniakproef inlichtingen zou geven over de ureumcyclus.

Een onderzoek (*afdeling C*) naar de snelheid van resorptie, gemeten aan het tijdstip van stijging van het arteriele ammoniakgehalte, bracht aan het licht, dat oraal, rektaal en intraduodenaal toegediend ammoniak reeds na één tot enkele minuten in de arteriele bloedbaan verschijnt; bij rektale en orale toediening uitsluitend in aanwezigheid van kollaterale cirkulatie, na intraduodenale toediening ook zonder kollaterale cirkulatie: de ‘leverbarrière’ is potentieel dus te doorbreken met een ‘gewone’ dosis ammoniumzout. De vorm van de kurven, die voor alle drie toe-

dieningswijzen verschillend is, wordt besproken. Met zekerheid kon niet worden vastgesteld of ammoniak in de maag geresorbeerd wordt, wel bestaan hier aanwijzingen voor.

De klinische verschijnselen na toediening van een gelijke dosis ammoniumacetaat (5 g) via de drie genoemde toegangswegen worden besproken; rektale toediening geeft zelden of nooit klachten van betekenis.

Ureum wordt in de maag zeer snel geresorbeerd: reeds twee minuten na intragastrische toediening (bij afgeklemd pylorus) werd een aanzienlijke arteriele stijging waargenomen.

In *afdeling D* worden eerst de resultaten vermeld, verkregen bij uitvoering van de orale arteriele proef, deels verricht op 'konventionele' manier, deels op de in *afdeling C* beschreven manier met vroegtijdige, frekwente monsterafname, bij 161 personen: 16 controlepersonen en 145 patienten met verschillende aandoeningen van de lever en/of het portale vaatstelsel. De controle personen hadden met beide procedures geheel vlakke kurven.

Van de 70 patienten met levercirrose of extrahepatische portale hypertensie hadden 7, allen behorend tot de cirrosegroep (63 patienten) een ongestoorde of dubieuze curve, 63 (90 %) een gestoorde curve. De patienten waarbij een curve volgens de in *afdeling C* beschreven techniek verricht was, werden naar de vorm van de ammoniakcurve (initiele stijging en verder verloop) verdeeld in vier groepen, waarbij een relatie werd aangenomen tussen gestoordheid van de curve en uitgebreidheid van de kollaterale cirkulatie: O, geen aantoonbare, A, kleine en zeer kleine, B, middelgrote en C, grote kollaterale cirkulatie. Oesofagusvarices en splenomegalie kwamen voor in alle groepen. Ascites werd niet bij de patienten met 'negatieve' curve gezien. Oesofagusvarices en splenomegalie, als uiting van portale hypertensie, zijn dus *per se* geen aanwijzingen voor een goed ontwikkelde kollaterale cirkulatie. De gegevens van de patienten met een 'negatieve' curve werden nog aan een beschouwing onderworpen. Bij één patient werd na splenektomie een gestoorde curve (en ascites) gevonden; de bij de zes andere patienten verrichte rektale proef was vijf maal ongestoord, terwijl deze bij de enige patient met oesofagusvarices (bij wie tijdens kateterisatie azygoskollaterale cirkulatie kon worden aangetoond) abnormaal was – het tijdsinterval tussen beide proeven bedroeg echter ongeveer een jaar.

Er wordt een aanbeveling gedaan voor de tijdstippen van bloedafname na orale ammoniaktoediening (0, 5, 10, 15, 30 minuten) aangepast aan de beschreven snelle resorptie en de ervaringen bij bovenbeschreven groep patienten.

Van 22 patienten met levermetastasen, die een orale arteriele proef ondergingen, hadden 11 een gestoorde curve. De arteriele ammoniakproef is geen vroegdiagnosticum van levermetastasen, maar zal in sommige gevallen uitkomst bieden. Alleen het vinden van een gestoorde curve heeft diagnostische waarde. Bij die patienten, die een sterk gestoorde curve hebben (grote kollaterale cirkulatie) bestaat de mogelijkheid van het overlijden in exogeen coma 'hepaticum' ('kollateralen-coma').

Verder worden nog de kurven van patienten met galwegobstructie, (hepato-)splenomegalie, vetlever, chronische insufficiëntie van het rechter hart en pericarditis constrictiva en met akute hepatitis besproken, evenals het al dan niet zinvol zijn van het verrichten van een ammoniakproef bij de verschillende groepen aandoeningen.

Bij patienten met ascites van onduidelijke oorsprong heeft de ammoniakproef altijd zin: bij carcinosis peritonaei zal de proef ongestoord verlopen, terwijl een gestoorde curve portale hypertensie, door bv. v. portae trombose of druk van tumorweefsel op de v. portae of haar takken of door cirrose, aantoonst.

Bij de rektale arteriele proef werden de volgende waarnemingen gedaan: normale kurven verlopen, evenals de orale, vlak. De gestoorde kurven vertonen in de eerste vijf minuten de steilste

stijging, deze gaat daarna nog enige tijd door. Difasische kurven werden niet gezien. Bij negen van de patienten met gestoorde rektale proef waarbij eveneens een orale proef verricht werd, was deze laatste acht maal gestoord, één maal vlak (dit betreft de reeds eerder genoemde patient met bewezen azygos-kollaterale cirkulatie). Van de zes patienten met vlakke rektale kurve, waarbij eveneens een orale kurve verricht was, was deze laatste in alle gevallen eveneens normaal.

Voor de rektale arteriele proef die, voorzover diarree en sinkterafwijkingen geen beletsel vormen, de voorkeur verdient boven de orale proef, worden de volgende tijdstippen van bloedafname aanbevolen: 0, 15, 30 minuten.

De glukose-ammoniakproef werd bij vier cirrose-patienten, waarvan drie met encefalopatie (één na lieno-renale shuntoperatie), verricht. Van alle vier patienten waren kateterisatiegegevens (shuntlokalisatie) bekend. Slechts bij één patient lukte het, in navolging van Brown *et al.* een stijging van het perifeer veneuze ammoniakgehalte na orale toediening van glukose aan te tonen. Daar het arteriele ammoniakgehalte nog meer steeg, is dit geen gevolg van extremitetsmetabolisme. De waarde van de glukose-ammoniakproef is nog niet te schatten; wel is van belang bij de door ons bevestigde waarneming van Brown, dat bij sommige patienten in (prae-)coma, die met glukose, hetzij per infuus, hetzij via een maagsonde, behandeld worden, het gemeten arteriele ammoniakgehalte nog hoger kan zijn dan zonder glukosetoediening en dat dit van invloed kan zijn op de interpretatie van de verkregen gegevens.

Hoofdstuk 4 bevat de resultaten van kateterisatieproeven.

De individuele kateterisaties van patienten met levercirrose, met 'spontane' of chirurgische kollaterale cirkulatie en van patienten met portale hypertensie door verschillende oorzaken worden in *afdeling C* beschreven. Bij een aantal patienten werd niet alleen ammoniak, maar ook kreatinine en/of ureum (als indikator voor de portale bloedstroom) gegeven; de resorptie van ureum en kreatinine, per os gegeven, verloopt zeer snel. Bij een aantal patienten werd de 'spontane' leverveneureumstijging na toediening van ammoniak per os gemeten; deze bedroeg tot 10 mg/100 ml en treedt soms reeds enkele minuten na de ammoniaktoediening op (fig. 37).

Voorzover een stijging van het ammoniakgehalte in de levervene plaatsvindt na orale of rektale toediening van een ammoniumzout, is het met de door ons gebruikte techniek vaak mogelijk incompleete extraktie van aangevoerd ammoniak door de lever te onderscheiden van (waarschijnlijke) transhepatische kollaterale cirkulatie.

Bij patienten met chirurgische anastomose kan uit het vergelijken van pre- met post-operatieve kurven vaak reeds worden afgeleid, of de shunt funktioneert of niet; een methode voor zekere diagnostiek voor het funktioneren van de lieno-renale shunt, met behulp van kateterisatie, wordt beschreven.

Bij één patient, met oesofagusvarices, werd kateterisatie met rektale toediening van ammoniumacetaat verricht, bij haar kon azygos-kollaterale cirkulatie worden aangetoond, zodat een goede menging van ammoniak door de portale bloedstroom moet worden aangenomen, ook bij rektale toediening.

Een samenvatting van de resultaten van de kateterisaties wordt in *afdeling D* gegeven.

Het onderzoek naar de componenten van de (gestoorde) orale arteriele kurve levert het volgende op: De initiele stijging is het gevolg van kollaterale cirkulatie, waarbij de lever vrijwel steeds als effectieve barrière voor de via v. portae en a. hepatica aangevoerde ammoniak optreedt. Het verdere verloop wordt bepaald door het evenwicht tussen aanvoer via de kollaterale cirkulatie en verwijdering door lever, extremiteten, nieren en cerebrum (waarbij het tevoren bestaande negatieve arterio-veneuze verschil in de nieren omslaat in een positief). Bij difasische

kurven worden de verschillen in ammoniakgehalte tijdens de kurve bepaald door verschillen in het portale ammoniakgehalte, d.w.z. door verschillen in de hoeveelheden geresorbeerd ammoniak.

Het onderzoek naar shuntlokalisatie geeft de volgende uitkomsten: Bij 21 van 23 patiënten was de kollaterale cirkulatie extrahepatisch, bij twee patiënten kon transhepatische kollaterale cirkulatie aannemelijk worden gemaakt, het bestaan van transhepatische- naast extrahepatische kollaterale cirkulatie was bij één patient niet uitgesloten te achten. Intra (trans-)hepatische kollaterale cirkulatie zal dus slechts zelden de oorzaak zijn van het gestoord zijn van de ammoniakproef. Daar de extractie van ammoniak bij de patiënten met extrahepatische kollaterale cirkulatie, in aanmerking genomen de grote hoeveelheid aangevoerd ammoniak, steeds volledig of vrijwel volledig was, lijkt 'leverinsufficiëntie' geen faktor van betekenis voor het ontstaan van een gestoorde ammoniakproef. Bij 13 patiënten met extrahepatische kollaterale cirkulatie werd verder onderzoek naar de shuntlokalisatie verricht: bij elf werd subdiafragmatische, bij 6 supradiafragmatische (azygos-) kollaterale cirkulatie gevonden; bij een aantal patiënten werden twee kollaterale stromen vastgesteld. Dat oesofagusvarices op zich geen grote kollaterale cirkulatie vertegenwoordigen werd reeds aangetoond in hoofdstuk 3; bij de kateterisatieproeven bleek de rol van het azygosstelsel, ook bij grote kollaterale cirkulatie, soms slechts gering. Van de azygoskollaterale cirkulatie maakt de stroom door de oesofagusvarices maar een deel uit (de submucueuze plexus), een ander deel stroomt door perioesofageale kollateralen.

Uit het voorgaande blijkt de betekenis van het bepalen van het arteriele ammoniakgehalte bij hoge tractus digestivusbloeding door onbekende oorzaak: hiermee kan niet de aanwezigheid van oesofagusvarices worden vastgesteld, maar wel de aanwezigheid van kollaterale cirkulatie (vaak door cirrose). De hoogte van de arteriele ammoniakspiegel kan een aanwijzing zijn voor de uitgebreidheid van de kollaterale cirkulatie (bij grote bloeding) en een aanwijzing vormen voor de mogelijkheid van het ontstaan van 'kollateralen'-(prae-)coma 'hepaticum'.

Nadat de waarde van de in dit hoofdstuk beschreven kreatinine- en ureumkurven aangegeven wordt, wordt tenslotte gewezen op het slechts kwalitatieve karakter van de gegevens, verkregen in dit onderzoek en op de ietwat primitieve wijze van benadering. De eisen, waaraan een ideale indikatorstof zou moeten voldoen, worden aangegeven.

This thesis is concerned with the use of ammoniumsalts in the diagnosis of diseases of the liver and portal vascular tree.

Chapter 1. Metabolism of ammonia.

Ammonia is liberated by deamination of aminoacids in the kidney and during exercise in muscle, by urease activity in the salivary glands and in the stomach and by urease activity and amino-acid deamination in the gut.

Ammonia is metabolized in the liver (urea-cycle), in the brain and in resting muscle (synthesis of glutamic acid and glutamine, fig. 1). Some of the arterial ammonia is excreted as such in the urine and into the gut lumen. When the arterial ammonia content is elevated, net removal of ammonia by the kidney is observed. A very small quantity of gaseous ammonia escapes through the lungs.

The role of pH and the $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ system in the transport of ammonia by passive non-ionic diffusion, as well as the significance of the latter, in relation to active ionic transport, is discussed.

Of importance for the determination of the free ammonia content of blood or plasma specimens is the liberation of ammonia by deamination of aminoacids after shedding. This liberation of ammonia is for some time depressed by heparin, which inhibits adenylic acid deaminase.

Chapter 2. The determination of ammonia in blood or plasma.

In part A the principles of the current methods are described. Most methods depend on the separation of ammonia from the other constituents of blood or plasma, followed by quantitation of the separated ammonia, as a rule by a colorimetric method.

For clinical use two things are desirable: 1. The determination should be easy to perform, as it may be required at any time of day or night. 2. Delay in the determination by days or weeks or reproduction at a later date should be possible.

In part B experiments with a modification of Konitzer and Voigt's 'tca-direct-method' are described. In this method blood-(plasma-)protein is precipitated with a 10 %-trichloroaceticacid solution, with subsequent performance of Berthelot's indophenol reaction on the supernatant fluid ('filtrate'), which contains aminoacids, but no protein. No special apparatus is required. The modification consists of the use of Fawcett and Scott's prescription for the indophenol reaction and of the use of an ordinary (not refrigerated) centrifuge.

Observations on the effect on ammonia content of blood- or tca-filtrate of storage at room-temperature ($+ 20^\circ\text{C}$) and deepfrozen ($- 20^\circ\text{C}$), with and without preceding rapid freezing in an ethanol-dry ice mixture are reported. Heparinized blood may be stored at $+ 20^\circ\text{C}$ for about two hours (table II). Rapid frozen blood, stored at $- 20^\circ\text{C}$ may be kept for 2-3 days, which is in accord with the literature. The ammonia content of the tca-filtrate, stored in a deepfreezer

immediately after deproteinization does not change for at least 14 days (figure 5, tables III and IV).

After thawing the deepfrozen supernatant is easier to handle than deepfrozen blood.

Chapter 3. Diagnostic ammoniastests.

In *part A* the principles of some ammoniastests (the oral, rectal and intravenous arterial ammoniastests and the glucose-ammonia test) are discussed.

With the *oral and rectal arterial tests* a diagnosis of portal-systemic collateral circulation may be made (some authors are of the opinion that an abnormal test sometimes could be the result of liver cell insufficiency). The *intravenous arterial test* should permit a determination of the removal of ammonia in the body: a dose of ammoniumchloride is injected intravenously and arterial bloodsamples are taken for ammonia determination. In some patients with cirrhosis the *oral or intravenous administration of glucose* gives rise to an increase of the ammonia content of the peripheral venous blood; this phenomenon might serve as an indication of incompetence of the ornithine cycle and could possibly be of prognostic significance as to the development of hepatic encephalopathy.

Part B. Procedures.

Oral administration of ammoniumacetate: ammoniumacetate, 5 g (0,9 g $\text{NH}_3\text{-N}$) and succus liquiritiae, 0,3 g, dissolved in 15 ml water, are given by mouth, followed by one glass of water. The upper part of the body should be elevated about 45° (2 pillows).

Intraduodenal administration: 5 g of ammoniumacetate in 15 ml water, followed by about 25 ml water, is instilled into the third part of the duodenum through a duodenal tube.

Rectal administration of ammonia: A phosphate microclysma is given. 45–60 minutes later, after emptying of the recto-sigmoid, 5 g of ammonium-acetate dissolved in 150 ml water, is instilled in to the rectum. Special plastic bottles (Hastrup, Odense, Denmark) are used, fig. 6.

Glucose-ammonia test: 100 g of glucose dissolved in water is given by mouth.

For arterial (brachial or radial artery) or peripheral venous sampling an indwelling Courmand needle and chilled heparinized glass syringes with metal bayonet fitting (Luer-Lok^R) are used.

The tests are done at 8.30 a.m. after overnight fasting or at 2 p.m. In the latter case the patient is allowed a light breakfast at 7 a.m. Bloodsampling, *oral arterial test*, originally at 0, 15, 45, 75 minutes (as recommended by Stahl), changed in the course of this investigation to 0, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75 minutes.

Rectal arterial test: bloodsampling originally at 0, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75 minutes, later changed to 0, 5, 10, 15 and 30 minutes.

Glucose-ammonia test: bloodsampling at 0, 15, 30, 60, 75, (90) minutes.

Part C. Rate of absorption and shape of the arterial ammoniacurve.

After *oral* administration of ammoniumacetate no rise of the arterial ammonia content is seen in healthy persons, figure 9 A. In a few patients in whom portal-systemic collateral circulation seems unlikely, a small increase of short duration in arterial ammoniacontent is observed (fig. 9 B). When portal-systemic collateral circulation is present, an often steep rise of the arterial $\text{NH}_3\text{-N}$ begins after one or a few minutes, fig. 7, 8 A, 9 C–E. The arterial curve may be diphasic (fig. 9 C), may show a plateau after the initial steep rise (fig. 9 D) or more, seldom, may show a rise, followed by a plateau and a later further rise (figure 9 E).

The *intraduodenal* (3rd part of duodenum) administration of 5 g of ammoniumacetate will in the presence (fig. 8 B) as well as in the absence (fig. 10) of collateral circulation within 1–3 minutes result in a very steep rise in arterial ammonia content, followed by a rapid decrease. The curve

is monophasic. The different patterns, seen after oral administration of ammoniumacetate in patients with collateral circulation, seem to be the result of differences in the amount of ammonia offered to the site of absorption at any given time and/or differences in absorption at different sites of the upper gastro-intestinal tract.

Rectal administration of ammoniumacetate is followed after a few minutes by a rise in arterial ammoniacontent. The rise is more gradually (fig. 20) than that, seen after oral ingestion of ammoniumacetate, the shape of the curve is much like that, reported after rectal instillation of tritiated water. The rise continues for 15 to 30 minutes (fig. 20 B), after which a plateau is seen (not shown in the figure). In the absence of collateral circulation, essentially no rise in arterial ammonia content is present (figure 20 A).

The following *symptoms* are encountered during the discussed tests: *Oral administration*: in a number of patients (most often those with an abnormal test result) nausea and eventually vomiting of explosive character occurs. The $\text{NH}_3\text{-N}$ content of the vomit as a rule was 200–500 mg of the ingested 900 mg, vomiting most often took place between 10 and 30 minutes after the ingestion of ammoniumacetate.

Intraduodenal administration of 5 g ammoniumacetate invariably resulted in nausea after about 3 minutes and vomiting from 4 to 10 minutes. The patient felt very ill. After 10 minutes the symptoms diminished, they entirely disappeared after 15 minutes. The symptoms are so severe as to exclude this mode of administration from clinical use.

Rectal administration of 5 g ammoniumacetate causes no complaints at all or only a mild impulse to bowel emptying, that can be suppressed.

The absorption of ammonia through the stomach (table VI) (which seems likely) is discussed and the results of a large oral test dose of ammoniumacetate (20 g) orally are presented.

Part D

Results of the oral arterial test, the rectal arterial test and the glucose-ammonia test in patients with diseases of the liver and/or the portal vascular tree.

I. The oral arterial ammonia test (table XIV).

The oral arterial ammonia test was performed in 16 control persons and 145 patients.

The curves of the control persons (fig. 11 A and B) were all flat, whether the conventional technique (Stahl) or early frequent bloodsampling was employed.

Of 70 patients with *cirrhosis of the liver and/or extrahepatic portal hypertension* (tables VII–X, XX, fig. 12–16), 7 (all with cirrhosis of the liver, table XIII) had a normal or a dubious and 63 (90 %) a pathological test result.

The curves of 56 patients, obtained by the frequent sampling technique, have been divided into four groups (tables XI, XII, fig. 15, 15 A) according to the elevation of the arterial blood-ammonia content and the shape of the curve: O, A, B and C (O: no portal-systemic collateral circulation of hemodynamic importance, C: large collateral circulation, similar to that seen in patients with a surgical anastomosis, A and B: small and medium sized collateral circulation, respectively).

While splenomegaly and oesophageal varices are seen in all groups (table XII) patients with ascites all had an abnormal curve. Portal-systemic coma and/or encephalopathy occurred in groups B and C only. Thus, oesophageal varices are not *per se* evidence of a well-developed collateral circulation. The same applies to portal hypertension: three of the patients with a negative curve, had an elevated wedged hepatic vein pressure on catheterization.

Clinical and biochemical features of the seven patients with cirrhosis and a 'negative' curve are outlined in table XIII.

The assumed buffer function of the spleen is illustrated in a patient with cirrhosis of the liver and portal hypertension, who prior to splenectomy had a normal curve and after splenectomy an abnormal curve, group A.

Metastases of the liver (table XXI, fig. 17). Of 22 patients, eleven had an oral arterial ammonia test indicative of collateral circulation. A representative post-mortem portogram of one of the patients is shown in fig. 18. In patients with obstructive jaundice of unknown origin and in patients in whom metastases or the primary tumour (e.g. pancreatic or retroperitoneal) exert pressure on the portal vein, an abnormal result will point to portal hypertension and collateral circulation. In these patients the possibility of termination in portal-systemic coma exists.

Other diseases (fig. 19).

Obstructive jaundice (fig. 19, table XXII). 12 patients, none of whom had an abnormal curve.

(Hepato-)splenomegaly (fig. 19, table XXIII). 16 patients. One showed an abnormal curve. A number of patients with 'splenomegaly of unknown origin' has been transferred to other groups (cirrhosis of the liver, extrahepatic portal hypertension) after an abnormal ammoniatest was found and further investigations had been instituted. (Hepato-)splenomegaly of unknown origin is an indication for an oral or rectal arterial ammoniatest.

Fatty liver (table XXIV), 7 patients, one with an abnormal curve, fig. 19.

Chronic right sided heart failure or constrictive pericarditis: (table XXV, fig. 19) 8 patients, of which one with a curve indicative of collateral circulation; another patient was included in the cirrhosis group (table XX). As on clinical grounds the differential diagnosis between chronic right sided heart failure with ascites and cardiac cirrhosis with ascites due to the cirrhosis often will be difficult, the arterial ammonia test may be helpful: when there is no cirrhosis the test result will be normal.

Acute hepatitis (table XXVI, fig. 19), 12 patients. In two patients the ammoniatests were abnormal, group A.

Ascites or 'ascites': Carcinosis peritoneaei and ovarian cystomas do not give rise to an abnormal arterial ammonia test. A positive test in cases of ascites of uncertain aetiology will indicate the existence of portal hypertension, due for example to cirrhosis, pressure on the portal vein by tumour (e.g. pancreatic or retroperitoneal tumour, or intra- or extrahepatic metastases) or inflammation.

As a result of our experiences with the *oral arterial ammoniatest* with early, frequent sampling, the following times for sampling of the arterial blood are recommended: 0-5-10-15-30 minutes. It should be borne in mind, that the patient must be in the half-sitting position.

II. The rectal arterial ammoniatest

The results of the test in twelve subjects with a normal curve are shown in fig. 20A and table XV A. The curves of twelve patients with portal-systemic collateral circulation are shown in fig. 20B and table XV B. In all cases where the oral curve was abnormal, the rectal curve was abnormal as well. In one patient (no. 13) the oral curve was normal, the rectal curve abnormal. In this case, however, the rectal test was performed nearly one year after the oral test. In all other patients, where the oral test was normal, the rectal test was normal as well.

The following times are recommended for blood sampling during the *rectal arterial ammonia test*: 0-15-30 minutes.

III. The glucose-ammonia test

To three patients with cirrhosis of the liver and portal-systemic encephalopathy and one cirrhotic patient with a surgical spleno-renal anastomosis, without encephalopathy, all with collateral circulation, proved by catheterization, 100 or 50 g of glucose was administered orally (table xvi). In one patient could an elevation of the arterial as well as of the venous blood ammonia be demonstrated.

At this moment it is not yet possible to estimate the value of this test. The observation of Brown and his co-workers has the theoretical implication, that the feeding of a patient with chronic liver disease with glucose – e.g. because of portal-systemic coma – may result in an abnormally high ammonia content of the arterial blood.

Chapter 4. Catheterizations.

Catheterization studies were performed in order to obtain further data for analysis of the oral (rectal) arterial ammonia curve.

Part A. Introduction.

A diagnosis of *extrahepatic collateral circulation* may be made when oral administration of an ammoniumsalt is followed by a rise in arterial ammonia content, but not by a corresponding elevation of the hepatic vein ammonia content (e.g. figs. 37, 43). In *transhepatic collateral circulation* of hemodynamic importance, a rise in hepatic vein ammonia content, will be seen before the rise in arterial ammonia content (e.g. figs. 27, 35). When the arterial rise is followed by a rise in hepatic vein ammonia content, *incomplete extraction* of the ammonia, conveyed to the liver by both portal vein and hepatic artery, is present (e.g. figs. 22, 23).

Extrahepatic portal-systemic collaterals may drain into the inferior caval vein (and most of its branches), into the superior caval vein (v. (hemi-)azygos) and into the pulmonary veins (portopulmonary collateral circulation). *Azygos* collateral circulation may be diagnosed when, after oral loading with ammonium acetate, the highest ammonia value in the superior v. cava is found downstream of the inflow of v. azygos (e.g. fig. 31, 38). Assuming that no appreciable amounts of gaseous ammonia leave or enter the blood during its passage through the lungs, a positive brachial artery – pulmonary artery difference in ammonia content after oral or rectal loading with ammoniumacetate will reveal *portopulmonary* collateral circulation. (In this study, samples were drawn from the right atrium, as there was insufficient reason to expose the patients to the risks of pulmonary artery- or right ventricle catheterization). When data of arterial, pulmonary artery (right atrial) and superior v. cava (downstream of v. azygos) are at hand, the location of the main collateral stream may be determined. For the detection of collateral streams from both the inferior and the superior caval veins, it is necessary to take samples in the superior v. cava upstream of the azygos vein as well and possibly at different locations in the v. cava inferior (e.g. fig. 38).

Determination of the ammonia content in the femoral (external iliac), subclavian, jugular and renal veins after oral loading with ammonium acetate will give an impression of the peripheral metabolism of ammonia during the oral (rectal) arterial ammonia test.

Part B. Material and Methods

Catheterization was performed in 24 patients: 21 with cirrhosis of the liver (three with a spleno-renal end-to-side, one with a porto-caval end-to-side anastomosis), one with 'idiopathic' portal hypertension, one with oesophageal varices of unknown etiology without portal hypertension, and one with an occluding membrane between the right atrium and the inferior vena cava.

Ammoniumacetate was administered orally to 23 patients, rectally to one. With the exception of two patients (nos. 13 and 14) who got 20 g, all patients received 5 g ammoniumacetate, as described in chapter 3. In a number of patients creatinine, urea and/or glucose were used as indicators of the portal flow through the liver. 20 g or 30 g of urea, 50 g of glucose and 5 g of creatinine was given orally. In a few patients the 'spontaneous' rise of the urea content in the liver vein after oral administration of ammonia was studied.

The patients were fasting. Catheterization was performed from the right median cubital vein with a Cournand heart catheter. Locations were found with the help of continuous x-ray closed circuit tv-monitoring. The location of the renal veins was confirmed by the small arterio-venous difference in oxygen saturation present in the kidney. As 0 mm reference for the right atrial pressure a point 5 cm below the sternal angle was taken, in the supine patient. Wedged hepatic venous pressure (whvp), as a reflection of post-sinusoidal portal pressure, was measured at least three times in different hepatic vein radicles and the mean was taken. The 'free' hepatic vein pressure was measured with the catheter drawn back from the wedged position for about 5 cm. Pressure measurements were done with continuous registration. A catheterization scheme, used in a number of patients, is presented in fig. 21, simplified schemes in figs. 51 and 52 (appendix B.)

When *oral* administration of ammoniumacetate is used the patient should be in the half-sitting position.

Part C. Results

In this part the results of the individual catheterizations are described.

- I. Cirrhosis with 'spontaneous' collateral circulation. Figs. 22 to 38. Patients nos. 13 and 14 were given a large dose of ammoniumacetate (figs. 31, 32). Patient no. 26 was given ammoniumacetate rectally (figure 38).
- II. Cirrhosis and a surgical anastomosis.
Splenorenal anastomosis, figs. 39 to 43. Portocaval anastomosis, fig. 44.
- III. Oesophageal varices of unknown origin (fig. 45). 'Idiopathic' portal hypertension (fig. 46).
- IV. Occluding membrane between right atrium and inferior vena cava (figs. 47 to 50).

Parts D and E. Discussion and conclusions

1. The *shape of the oral arterial ammonia curve* is in the first place determined by the presence or absence of portal-systemic collateral circulation. In the presence of collateral circulation, the rapid initial rise corresponds to the amount of ammonia absorbed and the extent of the collateral circulation. Hereafter, the shape of the curve will be determined by the supply of ammonia through the collateral circulation and the removal of ammonia in liver, upper and lower extremities, kidneys and brain (table xvii). When after the initial rise a plateau is seen (fig. 9D), supply of ammonia to the arterial blood and removal from the arterial blood in the periphery and by the liver are in balance. The diphasic shape of a number of arterial curves (fig. 9C) seems to be caused by changes in portal vein ammonia content (figs. 8, 39): by a temporary diminishing of the supply, not by enhanced removal.

Although the liver acts as an effective barrier for ammonia, conveyed to it both by the portal vein and hepatic artery routes, temporary flooding of the liver with ammonia may give rise to a small, short-lasting elevation of the ammonia content of the arterial blood after oral loading with ammonium acetate, in the absence of collateral circulation (fig. 9B).

2. Among 23 patients *transhepatic* collateral circulation existed in two, while this could not be

ruled out in one further patient (table xviii). In 21 of 23 patients *extrahepatic* collateral circulation was present. In one of the 24 patients no collateral circulation was found (no.14). The *extraction of ammonia by the liver* was not complete in a number of patients; in general the rise of hepatic vein ammonia content was small.

Transhepatic collateral circulation as a rule will not contribute significantly to the abnormal arterial ammoniacurve.

3. An investigation into the *localization of the shunts* was performed. In a number of patients azygos as well as infradiaphragmatic (v. cava inferior) shunts could be demonstrated (tables xviii, xix). The importance of the azygos collateral circulation with regard to the shunting of ammonia, seems to be restricted. Even in the presence of oesophageal varices, azygos collateral circulation is only partly responsible for the total rise in ammonia content after oral (rectal) loading with ammonium acetate. The oral (rectal) arterial ammonia test can fundamentally not serve as an indicator of azygos collateral circulation or oesophageal varices. The hemodynamic importance of *portopulmonary* collateral circulation seems small, table xvii.

4. A method for the *diagnosis of the functional competence* of a surgical *spleno-renal anastomosis* is described (figs.39 to 43).

5. Creatinine (and urea) are introduced as indicators of the portal bloodstream through the liver. The 'spontaneous' rise of liver vein urea after oral loading may begin after a few minutes and be as high as 10 mg/100 ml (fig.37).